



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>A61K 31/40, 9/107, 9/48, 47/00</b></p>	<p><b>A1</b></p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 98/24430</b> (43) Date de publication internationale: 11 juin 1998 (11.06.98)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/02210 (22) Date de dépôt international: 4 décembre 1997 (04.12.97) (30) Données relatives à la priorité: 96/14957 5 décembre 1996 (05.12.96) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): GAUTIER, Jean-Claude [FR/FR]; 13, rue Gustave Courbet, F-34830 Clapiers (FR). FULLER, Simon, John [GB/GB]; 8 The Duntorns, Alnwick NE66 1AL (GB). (74) Mandataire: LE GUEN, Gérard; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</p>
<p>(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING N-SULFONYL INDOLIN DERIVATIVES (54) Titre: COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT DES DERIVES DE N-SULFONYL INDOLINE (57) Abstract The invention concerns an anhydrous solubilising/stabilising system, emulsifiable or microemulsifiable in water, for the solubilisation of hydrophobic N-sulphonyl indolin derivatives of formula (I) characterised in that it contains one or several constituents selected among amphiphilic compounds, non-ionic hydrophilic surfactants and non-ionic hydrophilic compounds having both amphiphilic and surface-active properties, being understood that said system contains either at least a mixture of an amphiphilic compound and a non-ionic hydrophilic surfactant, or a non-ionic hydrophilic compound having both surface-active and amphiphilic properties. (57) Abrégé La présente invention concerne un système solubilisant/stabilisant anhydre, émulsionnable ou microémulsionnable dans l'eau, pour la solubilisation des dérivés hydrophobes de N-sulfonyl indoline de formule (I) caractérisé en ce qu'il comprend un ou plusieurs constituants choisis parmi des composés amphiphiles, des agents tensioactifs hydrophiles non ioniques et des composés hydrophiles non ioniques doués à la fois de propriétés amphiphiles et tensioactives, étant entendu que ledit système comprend soit au moins un mélange d'un composé amphiphile et d'un agent tensioactif hydrophile non ionique, soit au moins un composé hydrophile non ionique doué à la fois de propriétés tensioactives et amphiphiles.</p> <div data-bbox="824 1199 1360 1612"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div>		

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

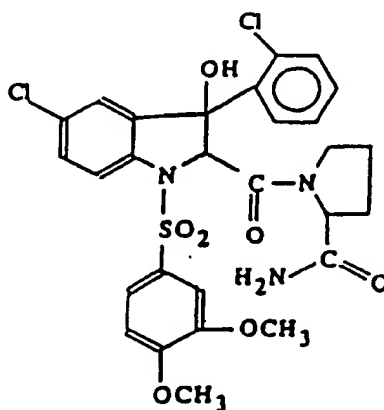
AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

- 1 -

Compositions pharmaceutiques contenant des dérivés de N-Sulfonyl indoline".

La présente invention se rapporte, d'une manière générale, à de nouvelles compositions pharmaceutiques contenant comme principes actifs des dérivés de N-sulfonyl indoline.

En particulier, l'invention concerne des compositions pharmaceutiques soit pour administration parentérale soit pour administration orale contenant, comme principes actifs, un ou plusieurs isomères du N-[5-chloro-3-(2-chlorophényl)-1-(3,4-diméthoxyphénylesulfonyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-indole-2-carbonyl]-pyrrolidine-2-carboxamide de formule :



Ces composés de formule I ci-dessus se présentent en effet sous forme d'isomères cis-trans autour de la liaison 2,3 de l'indoline.

Par convention, on appelle isomère cis, les composés de formule I dans lesquels les groupements 2-chlorophényle et 2-carbamoyl-pyrrolidinocarbonyl sont du même côté du cycle.

A l'inverse, on appelle isomère trans les composés de formule I dans lesquels ces groupements 2-chlorophényle et 2-carbamoyl-pyrrolidinocarbonyl sont chacun d'un côté du cycle.

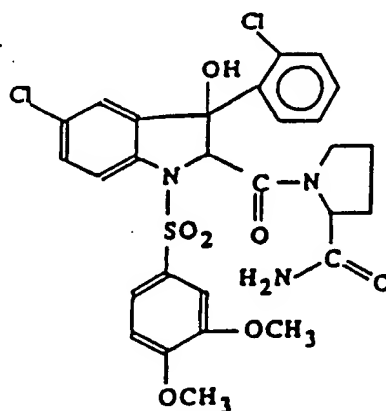
En outre, ces composés de formule I se présentent sous forme d'isomères optiques en raison du carbone asymétrique représenté par l'astérisque.

Les différents isomères évoqués ci-dessus ainsi que leurs mélanges font partie de la formule I.

Les dérivés de N-sulfonyl indoline en question sont des composés connus ayant été décrits dans la demande de brevet EP 0526348. Ces composés ont révélé une affinité pour les récepteurs de la vasopressine et de l'ocytocine et en conséquence sont utiles notamment dans le traitement du système nerveux central, du système cardio-vasculaire et de la sphère gastrique.

Parmi les isomères les plus représentatifs de cette série, on peut citer :

le (2S) 1-[(2R,3S) (5-chloro-3-(2-chlorophényl)-1-(3,4-diméthoxyphénylsulfonyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-indole-2-carbonyl]-pyrrolidine-2-carboxamide répondant à la formule développée :



Ce composé sera dénommé par la suite "Composé  $\alpha$ ".

Les principes actifs de formule I, en particulier le Composé  $\alpha$ , sont des produits hautement hydrophobes et, pour cette raison, se montrent très peu solubles en milieu aqueux à des pH physiologiques c'est-à-dire compris entre 1,2 et 7,5.

Or, il est connu que des substances médicamenteuses sont mieux résorbées si elles se présentent sous forme dissoute dans des compositions pharmaceutiques.

Toutefois, cette solubilisation qui peut être obtenue dans des solvants organiques spécifiques à la substance considérée doit, pour conserver son efficacité maximale, maintenir (stabiliser) cet état solubilisé de la molécule lors de la dilution de la composition pharmaceutique en milieu aqueux. Certaines formulations de type microémulsions permettent de faire coexister une telle phase organique, contenant la substance pharmaceutique hydrophobe solubilisée, et une phase aqueuse.

Toutefois, lorsqu'elles sont introduites dans des enveloppes pharmaceutiques telles que des capsules molles, des compositions pharmaceutiques liquides

nécessitent une absence d'eau, la tunique à base de gélatine étant incompatible avec une formulation aqueuse.

Au surplus, le volume de composition pharmaceutique à administrer devrait être minimisé pour qu'une telle présentation, sous forme de gélule ou de capsule molle  
5 soit envisageable.

En effet, une enveloppe pharmaceutique de ce type ne peut être de taille trop importante pour une absorption aisée par le patient.

On a déjà décrit dans la littérature des systèmes permettant la solubilisation de substances pharmaceutiques particulièrement hydrophobes en vue de formuler  
10 des compositions pharmaceutiques administrables en gélules ou en capsules molles.

A cet effet, on a proposé des matrices lipophiles telles que des huiles végétales ou animales qui, si nécessaire, peuvent être combinées avec des agents lubrifiants tels que des graisses, des cires ou encore des huiles minérales.

On peut citer par exemple le brevet EP 107085 qui enseigne l'utilisation d'une  
15 phase huileuse constituée d'huile végétale et une phase hydrophile anhydre hydrosoluble formée par exemple de polyéthylèneglycols de masse moléculaire de 300 à 20000 ou encore de propylèneglycol, de glycerol ou de leurs mélanges.

De même, on a décrit dans le brevet GB 1132518 des compositions  
20 pharmaceutiques contenant un principe actif soluble dans le benzoate de benzyle, dont la matrice est constituée d'un ensemble formé par le benzoate de benzyle et un agent tensioactif hydrophile non ionique tel que le polysorbate 80 et éventuellement une huile minérale ou végétale et un co-solvant tel qu'un polyéthylèneglycol.

Toutefois, il est bien connu que des matrices déjà proposées pour une  
25 utilisation dans des compositions pharmaceutiques à introduire dans des capsules ne peuvent pas être généralisées quelle que soit la substance active à associer.

Pour preuve, des essais d'orientation effectués dans le cadre de l'invention ont montré que les principes actifs de formule I, notamment le Composé  $\alpha$ , ne sont  
30 pas ou très peu solubles dans les huiles.

Par conséquent, les systèmes préconisés par l'état de la technique pour la solubilisation de composés hydrophobes doivent, à priori, être écartés pour ce qui concerne les principes actifs en question.

En conséquence, la mise au point d'une composition pharmaceutique anhydre et concentrée en composé hydrophobe de formule I, par exemple le Composé  $\alpha$ , apparaît hautement souhaitable et reste d'un intérêt primordial.

Or, on a maintenant trouvé qu'il est possible d'élaborer, sans phase huileuse hydrophobe, une composition pharmaceutique anhydre, émulsionnable ou microémulsionnable contenant les principes actifs de formule I, cette composition permettant d'aboutir à une présentation notamment sous forme de comprimé, de gélule dure ou de capsule molle dans laquelle ce principe actif est présent sous forme dissoute dans un système solubilisant / stabilisant spontanément microdispersible dans l'eau.

En conséquence, un premier objet de l'invention concerne un système solubilisant / stabilisant anhydre, émulsionnable ou microémulsionnable dans l'eau, pour la solubilisation des dérivés de N-sulfonyl indoline de formule I, comprenant un ou plusieurs constituants choisis parmi des composés amphiphiles, des agents tensioactifs hydrophiles non ioniques et des composés hydrophiles non ioniques doués à la fois de propriétés amphiphiles et tensioactives, étant entendu que ledit système comprend soit au moins un mélange d'un composé amphiphile et d'un agent tensioactif hydrophile non ionique, soit au moins un composé hydrophile non ionique doué à la fois de propriétés tensioactives et amphiphiles.

En particulier, l'invention se rapporte à un système solubilisant / stabilisant tel que ci-dessus comprenant :

- soit un ou plusieurs constituants choisis parmi des composés amphiphiles de type glycolique à savoir le propylèneglycol, des polyéthylèneglycols et des éthers glycoliques, (de préférence des polyéthylèneglycols et des éthers glycoliques), le système comprenant en outre un ou plusieurs agents tensioactifs hydrophiles non ioniques,
- soit un ou plusieurs composés hydrophiles non ioniques à la fois amphiphiles et tensioactifs choisis parmi des glycérides polyglycolysés saturés, le système comprenant éventuellement un ou plusieurs agents tensioactifs hydrophiles non ioniques, et éventuellement un ou plusieurs composés amphiphiles de type glycolique à savoir des polyéthylèneglycols.

Le système solubilisant / stabilisant de l'invention se réfère notamment à un système comportant au moins deux composés différents l'un agissant comme

solvant ou solubilisant amphiphile, l'autre comme agent tensioactif hydrophile non ionique.

Toutefois, ce système peut combiner plus de deux composés par exemple plusieurs composés agissant comme co-solvants amphiphiles ou encore plusieurs composés tensioactifs hydrophiles non ioniques.

On peut également envisager que parmi cet ensemble d'au moins deux composés différents, l'un ou l'autre soit capable à la fois de jouer le rôle de solvant amphiphile et celui de tensioactif hydrophile non ionique.

En particulier, ce système solubilisant / stabilisant peut être limité à un seul composé hydrophile non ionique agissant à la fois comme solvant ou solubilisant amphiphile et comme agent tensioactif.

Les solvants amphiphiles dont il est question ci-dessus sont généralement sélectionnés parmi des composés de type glycolique.

De préférence, on les choisit parmi un ou plusieurs polyéthylèneglycols (PEG) de poids moléculaire moyen compris entre environ 400 et environ 10000, notamment entre environ 400 et environ 2000.

En outre, un polyéthylèneglycol d'un poids moléculaire donné peut être utilisé seul ou encore en mélange avec un ou plusieurs polyéthylèneglycols de poids moléculaire variés.

Les polyéthylèneglycols utilisés dans le cadre de l'invention, se présentent à la température ambiante soit sous forme liquide, soit sous forme semi-solide selon leur poids moléculaire. En conséquence, ces polymères seront sélectionnés de manière appropriée selon que le système solubilisant / stabilisant désiré doit se présenter sous forme liquide ou au contraire semi-solide.

Parmi les polyéthylèneglycols préférés selon l'invention, on peut citer par exemple le polyéthylèneglycol 400 ou "PEG 400" liquide à la température ordinaire, le polyéthylèneglycol 1000 ou "PEG 1000", le polyéthylèneglycol 1500 ou "PEG 1500", le polyéthylèneglycol 2000 ou "PEG 2000", le polyéthylèneglycol 6000 ou "PEG 6000", ainsi qu'un mélange 50/50 en poids de polyéthylèneglycol 600 ou "PEG 600" et de polyéthylèneglycol 1500 ou "PEG 1500", tous ces polyéthylèneglycols étant semi-solides à la température ambiante, à l'exception du PEG-400 ainsi qu'indiqué ci-dessus.

On peut également utiliser, dans le cadre de l'invention, des dérivés de polyéthylèneglycols particuliers résultant de l'estérification de restes d'acides gras

par du polyéthylèneglycol et du glycérol. La structure de ce type de composé, semi-solide à la température ordinaire, lui confère d'abord un caractère amphiphile, apte à solubiliser les principes actifs de formule I, en particulier le Composé  $\alpha$ , en raison des chaînes grasses et du motif polyéthylèneglycol qui le constituent, ensuite un caractère tensioactif hydrophile approprié pour stabiliser la solution formée lors de son introduction en milieu aqueux.

De tels composés sont choisis parmi des glycérides polyglycolysés saturés également désignés macrogolglycérides, c'est-à-dire des composés constitués d'un mélange de monoesters, diesters et triesters de glycérol et d'acides gras, et de mono et diesters de polyéthylèneglycol et d'acides gras. Les plus intéressants d'entre eux sont ceux qui possèdent un point de fusion proche de la température corporelle et dont l'équilibre hydrophile / lipophile, communément défini par sa valeur "HLB" traduisant la proportion des groupements hydrophiles par rapport aux groupements lipophiles de la molécule selon le système de GRIFIN W.C. [ J. Soc. Cosm. Chem., 1, 311 (1949)], est compris entre 12 et 22, de préférence entre 12 et 18.

Des composés particulièrement représentatifs de cette série sont ceux commercialisés sous les marques GELUCIRE® 44-14 et GELUCIRE® 50-13. Le produit GELUCIRE® 44-14 se révèle être d'ailleurs un excellent solubilisant du Composé  $\alpha$ . A 60°C, la solubilité de ce principe actif de formule I, déterminée par la méthode des ajouts, est de 226mg/g.

D'autres dérivés de type glycolique peuvent être utilisés comme solvant ou co-solvant dans le cadre de l'invention, c'est-à-dire des composés amphiphiles doués d'un pouvoir solubilisant. De tels dérivés glycoliques sont choisis parmi des éthers glycoliques, en général parmi des éthers de diéthylèneglycol tel qu'un mono (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyléther de diéthylèneglycol.

Parmi les monoéthers de diéthylèneglycol, on préfère les éthers méthylique et éthylique qui sont commercialisés, notamment le diéthylèneglycol monoéthyl éther.

Ces produits peuvent contenir quelques impuretés constituées dans la plupart des cas par de faibles quantités de diéthers et autres composés apparus lors de leur synthèse. Ils sont néanmoins utilisables sous cette forme pour préparer des compositions pharmaceutiques.



Le produit de marque TRANSCUTOL<sup>®</sup>, un éther monoéthylique de diéthylèneglycol extrêmement pur vendu par la société Gattefosse (FR), constitue un éther glycolique particulièrement préféré aux fins de l'invention.

5 De tels éthers glycoliques peuvent être utilisés seuls comme solvant amphiphile dans le système solubilisant / stabilisant de l'invention ou préférentiellement associés en toutes proportions à un ou plusieurs polyéthylèneglycols de faible poids moléculaire, c'est-à-dire compris entre 400 et 600 tels que décrits précédemment où cet éther glycolique joue alors le rôle de co-solvant et même de co-tensioactif.

10 Quant à l'agent tensioactif, on le choisit généralement parmi des composés hydrophiles non ioniques dont la valeur HLB est comprise entre 12 et 22, de préférence entre 12 et 18.

Des agents tensioactifs de ce type peuvent être par exemple un copolymère oxyde d'éthylène / oxyde de propylène tel que ceux commercialisés sous les  
15 marques PLURONIC<sup>®</sup> P94 (HLB : 13,5) et PLURONIC<sup>®</sup> F127 (HLB: 22), une huile de ricin polyéthoxylée telle que celle commercialisée sous la marque CREMOPHOR<sup>®</sup> EL (HLB : 13), un polysorbate non éthoxylé, un polysorbate éthoxylé tel que le polysorbate 80 (HLB : 15) commercialisé sous la marque TWEEN<sup>®</sup> 80 ou MONTANOX<sup>®</sup> 80 DF ou le polysorbate 20 commercialisé sous la  
20 marque TWEEN<sup>®</sup> 20 (HLB : 16,5), ou encore un hydroxystéarate de polyéthylène tel que l'hydroxystéarate de polyéthylène - 660 (HLB : 13) commercialisé sous la marque SOLUTOL<sup>®</sup> HS15.

En outre, l'agent tensioactif utilisé dans le cadre de la présente invention peut être constitué de manière alternative, par un mélange, de tels composés  
25 tensioactifs hydrophiles non ioniques, mélange dont la valeur HLB serait également comprise entre 12 et 22, de préférence entre 12 et 18.

A titre de mélange tensioactif préféré, on peut citer un mélange de polysorbate éthoxylé et de polysorbate non éthoxylé tel que la valeur HLB finale serait comprise entre 12 et 22, de préférence entre 12 et 18 par exemple un mélange de  
30 polysorbate 80 (HLB : 15) et de polysorbate non éthoxylé commercialisé sous la marque SPAN<sup>®</sup> 20 (HLB : 8,6).

Parmi les systèmes solubilisant / stabilisant de l'invention, on préfère généralement ceux constitués:

a) soit d'un composé amphiphile choisi parmi des polyéthylèneglycols de poids moléculaire compris entre 400 et 600, le système comportant en outre un agent tensioactif hydrophile non ionique et éventuellement un éther de diéthylèneglycol

5 b) soit d'un composé amphiphile choisi parmi des polyéthylèneglycols de poids moléculaire compris entre 600 et 10000, par exemple entre 600 et 2000 ou bien encore entre 2000 et 10000, le système comportant en outre un agent tensioactif hydrophile non ionique

10 c) soit d'un composé solubilisant / tensioactif choisi parmi des glycérides polyglycolysés saturés, le système comprenant éventuellement un agent tensioactif hydrophile non ionique.

A titre de systèmes solubilisant / stabilisant préférés, selon l'invention, on peut envisager les systèmes formés :

- soit de PEG 400 et de polysorbate 80.
- 15 • soit de PEG 400, de produit TRANSCUTOL® et de polysorbate 80.
- soit de PEG 2000 et de polysorbate 80.
- soit d'un mélange 50/50 en poids de PEG 600 / PEG 1500 et de polysorbate 80.
- 20 • soit de glycérides polyglycolysés saturés de marque GELUCIRE® 44-14 ou GELUCIRE® 50-13.

En conséquence, l'invention se rapporte à un système solubilisant / stabilisant anhydre émulsionnable ou microémulsionnable dans l'eau pour la solubilisation des dérivés de N-sulfonyl indoline de formule I comprenant :

- 25 • soit un ou plusieurs composés amphiphiles de type glycolique choisis parmi le propylèneglycol, et des polyéthylèneglycols de poids moléculaire moyen compris entre 400 et 600, de préférence de tels polyéthylèneglycols, et comportant en outre un ou plusieurs agents tensioactifs hydrophiles non ioniques de valeur HLB comprise entre 12 et 22, de préférence entre 12 et 18, et éventuellement un éther de diéthylèneglycol, de telle manière que le système
- 30 solubilisant / stabilisant ainsi formé soit sous forme liquide.
- soit un ou plusieurs composés amphiphiles de type glycolique choisis parmi le propylèneglycol, des polyéthylèneglycols de poids moléculaire moyen compris entre 400 et 600 et des éthers de diéthylèneglycol tel qu'un mono (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyléther de diéthylèneglycol, de préférence lesdits polyéthylèneglycols et

lesdits éthers de diéthylèneglycol, le système comprenant en outre un ou plusieurs agents tensioactifs hydrophiles non ioniques de valeur HLB comprise entre 12 et 22, de préférence entre 12 et 18, de telle manière que le système solubilisant / stabilisant ainsi formé soit sous forme liquide.

- 5
- soit un ou plusieurs composés amphiphiles de type glycolique choisis parmi des polyéthylèneglycols de poids moléculaire moyen compris entre 600 et 2000, le système comprenant en outre un ou plusieurs agents tensioactifs hydrophiles non ioniques de valeur HLB comprise entre 12 et 22, de préférence entre 12 et 18, de telle manière que le système solubilisant / stabilisant ainsi formé soit sous forme semi-solide.
- 10

- soit un ou plusieurs composés amphiphiles de type glycolique choisis parmi des polyéthylèneglycols de poids moléculaire moyen compris entre 2000 et 10000, le système comprenant en outre un ou plusieurs agents tensioactifs hydrophiles non ioniques de valeur HLB comprise entre 12 et 22, de préférence entre 12 et 18, de telle manière que le système solubilisant/stabilisant ainsi formé soit sous forme semi-solide.
- 15

- soit un ou plusieurs composés hydrophiles non ioniques à la fois amphiphiles et tensioactifs, qui sont des glycérides polyglycolysés saturés constitués de mélanges de monoesters, diesters et triesters de glycérol et d'acides gras, et de mono et diesters de polyéthylèneglycol et d'acides gras, le système comprenant éventuellement un ou plusieurs agents tensioactifs hydrophiles non ioniques de valeur HLB comprise entre 12 et 22, de préférence entre 12 et 18 et éventuellement un ou plusieurs composés amphiphiles de type glycolique choisis parmi des polyéthylèneglycols de poids moléculaire moyen compris entre 600 et 10000, par exemple entre 600 et 2000 ou bien encore entre 2000 et 10000, de telle manière que le système solubilisant / stabilisant ainsi formé soit sous forme semi-solide.
- 20
- 25

Comme indiqué précédemment, les systèmes solubilisant / stabilisant de l'invention peuvent servir avantageusement à solubiliser les composés de formule I de manière à former des compositions diluables ou dispersibles en milieu aqueux.

30

Dans le cas de tels systèmes solubilisant / stabilisant impliquant un ou plusieurs solvants amphiphiles tels que le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol de faible poids moléculaire, un éther de diéthylèneglycol ou leurs mélanges et comportant en outre un tensioactif hydrophile non ionique, on peut déterminer les proportions

convenables des divers constituants sur un diagramme de phases pseudo-ternaire de manière à prévoir le comportement, en milieu aqueux, de compositions formées d'un composé de formule I et d'un système solubilisant / stabilisant selon l'invention.

5 Les Figures 1 et 2 en annexe représentent de tels diagrammes sur lesquels :

a) on a représenté à la Figure 1 le comportement de compositions formées de 20mg/ml de Composé  $\alpha$  dans des systèmes solubilisant / stabilisant de l'invention, par exemple des mélanges PEG 400 / produit TRANSCUTOL® et polysorbate 80.

10 b) on a représenté à la Figure 2 le comportement de compositions formées de 60mg/ml de Composé  $\alpha$  dans des systèmes solubilisant / stabilisant analogues à ceux envisagés à la Figure 1.

Sur ces diagrammes, les concentrations relatives d'eau, de solubilisant et d'agent stabilisant augmentent de 0 à 100% dans les directions indiquées par les  
15 flèches.

A partir du diagramme de la Figure 1, on observe notamment que les proportions pondérales relatives de mélanges solubilisant / Composé  $\alpha$  d'une part et de stabilisant d'autre part, déterminent une zone "A" homogène et une zone "B" hétérogène correspondant à de faibles concentrations de tensioactif.

20 La tangente à cette zone hétérogène "B" matérialisée par la droite "d", portée à partir du sommet "EAU 100%", détermine sur le côté opposé un point "P" représentant les mélanges anhydres de solubilisant / Composé  $\alpha$  et, complémentirement, de stabilisant ou tensioactif.

25 Au dessus de ce point "P", c'est-à-dire pour des concentrations augmentées en tensioactif, ces mélanges anhydres pourront être diluables dans l'eau puisque la droite "d" correspondant à chacune de ces concentrations, en tensioactif c'est-à-dire la droite représentative de leur chemin de dilution, ne coupera pas la zone hétérogène "B".

30 Dans ce cas, on pourra obtenir une formulation purement organique d'un principe actif hydrophobe se comportant comme une solution vraie, infiniment diluable dans l'eau.

Cette zone supérieure "A", par rapport à la droite "d", définit par conséquent des systèmes solubilisant / stabilisant susceptibles de former des solutions concentrées en Composé  $\alpha$ .

Ces solutions de haute stabilité sont capables en présence d'eau de fournir des microémulsions stables dans les gammes de température généralement utilisées pour des compositions pharmaceutiques.

5 Dans ces solutions concentrées, telles que représentées à la Figure 1, la quantité de Composé  $\alpha$  peut atteindre 20mg/ml lorsque le solubilisant amphiphile est un mélange PEG 400 / produit TRANSCUTOL® et le stabilisant est le polysorbate 80.

10 Si par contre, l'on recherche à augmenter la proportion de principe actif de formule I notamment de Composé  $\alpha$  et à diminuer celle en stabilisant, tel que représenté à la Figure 2, on observe d'une part que la zone polyphasique s'élargit, soit " B' ", et d'autre part que la droite de dilution dans l'eau " d' " coupe cette zone hétérogène.

15 Par conséquent, l'obtention de solutions concentrées en Composé  $\alpha$  (Composé  $\alpha$  dans un système solubilisant / stabilisant de l'invention) diluables, nécessiterait des quantités importantes d'agents stabilisants (supérieures à 20%) peu compatibles avec une application pharmaceutique.

20 Les solutions concentrées en Composé  $\alpha$  dont la droite de dilution coupe la zone hétérogène " B' " se présentent non plus comme totalement diluables mais dispersibles en milieu aqueux, c'est-à-dire comme des solutions concentrées formant spontanément une émulsion plus ou moins fine lors de la dispersion dans l'eau.

25 D'une manière surprenante, il a été observé que des solutions concentrées dispersibles (zone B ou B') qualitativement identiques mais comportant cependant des concentrations moins élevées en agent tensioactif que les solutions concentrées diluables possèdent des qualités analogues à celles mises en évidence avec ces solutions concentrées diluables en ce qu'elles conduisent toutes à une amélioration de la perméabilité membranaire se traduisant par une augmentation identique du passage transépithélial du composé de formule I notamment du Composé  $\alpha$ .

30 Cette alternative permet par conséquent une plus grande souplesse puisqu'il n'est pas nécessaire, de tenir compte uniquement des systèmes susceptibles de donner des solutions microémulsionnables pour obtenir des solutions concentrées particulièrement avantageuses.

De cette façon, on peut augmenter fortement la concentration en principe actif de formule I.

Dans le cas de solutions contenant le Composé  $\alpha$ , dispersibles dans l'eau, la concentration en ce principe actif peut s'élever jusqu'à 60mg/ml, soit une concentration 3 fois supérieure à celle de la solution diluable dans l'eau.

Par ailleurs, on notera que même dans le cas de solutions dispersibles dans l'eau, celles-ci présentent une bonne tolérance aqueuse puisqu'elles peuvent pratiquement incorporer leur poids d'eau tout en restant totalement homogènes. Cette particularité est d'une grande utilité lors de l'introduction de telles solutions dans des capsules molles pour la préparation de formes pharmaceutiques car il est connu que des échanges entre contenu et enveloppe peuvent se produire au cours de cette fabrication.

En conséquence, l'eau momentanément incorporée dans la solution ne risquera pas de provoquer de déphasage de celle-ci puisque la quantité échangée est inférieure à 10%. On observe la même particularité de maintien d'homogénéité lorsque la solution contient jusqu'à 5% de glycérol, ce qui peut être le cas lors de l'utilisation de certains procédés de préparation de compositions pharmaceutiques mettant en oeuvre ce triacool. Après séchage, on retrouvera la solution initiale sans que ces variations n'en aient modifié les propriétés.

Le système solubilisant / stabilisant de l'invention capable de solubiliser les principes actifs hydrophobes de formule I peut être utilisé valablement en vue d'introduire ces principes actifs dans des compositions pharmaceutiques.

En conséquence, un autre objet de l'invention se rapporte à une composition pharmaceutique, microémulsionnable ou émulsionnable en milieu aqueux comprenant :

- un principe actif hydrophobe de formule I
- un système solubilisant / stabilisant tel que décrit précédemment
- éventuellement un excipient ou véhicule pharmaceutique approprié.

En particulier, l'invention concerne une composition pharmaceutique injectable comprenant :

- un principe actif hydrophobe de formule I
- un système solubilisant / stabilisant sous forme liquide constitué d'un ou de plusieurs composés amphiphiles de type glycolique choisis parmi le propylèneglycol, des polyéthylèneglycols de poids moléculaire moyen compris

entre 400 et 600, et comportant en outre un ou plusieurs agents tensioactifs hydrophiles non ionique de HLB compris entre 12 et 22, de préférence entre 12 et 18 tel que par exemple le polysorbate 80, et éventuellement un éther de diéthylèneglycol tel que le produit TRANSCUTOL®

- 5       • un véhicule pharmaceutique approprié.

Comme véhicule pharmaceutique approprié, on entend essentiellement l'eau ou un dérivé cétonique physiologiquement acceptable, les principes actifs de formule I, notamment le Composé  $\alpha$  s'étant montrés particulièrement solubles dans ces composés organiques.

10       Pour cette raison, une polyvinylpyrrolidone (PVP), de préférence la polyvinylpyrrolidone commercialisée sous la marque KOLLIDON® 12PF ou la polyvinylpyrrolidone commercialisée sous la marque KOLLIDON® 17PF, constitue un dérivé cétonique de choix pour favoriser davantage la solubilité du principe actif de formule I dans des compositions injectables.

15       De cette manière, des compositions pharmaceutiques pour administration par injection peuvent être préparées, ces compositions n'excédant par 10mg/ml soit 1% en poids de composé de formule I.

Par exemple, de telles compositions peuvent contenir de 2 à 6mg/ml de Composé  $\alpha$ .

20       Elles comprendront, en outre, un agent tensioactif hydrophile non ionique tel que le polysorbate 80 à une concentration n'excédant pas 4% en poids de la composition finale.

De telles compositions isotoniques se sont révélées physiquement stables et diluables dans le sérum physiologique ou dans le sérum glucosé.

25       Selon un autre de ses aspects, l'invention se rapporte à une composition pharmaceutique liquide pour administration orale comprenant :

- un principe actif hydrophobe de formule I
  - un système solubilisant / stabilisant sous forme liquide constitué d'un ou de plusieurs composés amphiphiles, de type glycolique choisis parmi le propylèneglycol, des polyéthylèneglycols de poids moléculaire moyen compris
- 30       entre 400 et 600 et des éthers de diéthylèneglycol, (de préférence lesdits polyéthylèneglycols et lesdits éthers de diéthylèneglycol), le système comprenant en outre, un ou plusieurs agents tensioactifs hydrophiles non

ioniques de HLB compris entre 12 et 22, de préférence entre 12 et 18 tel que par exemple le polysorbate 80 ou le produit de marque PLURONIC® P 94.

Généralement, on utilise dans le cadre de telles compositions orales, un ou plusieurs polyéthylèneglycols de faible poids moléculaire c'est-à-dire compris entre  
5 environ 400 et environ 600. Le polyéthylèneglycol mis en oeuvre préférentiellement est le PEG 400.

Lorsqu'on utilise de tels polyéthylèneglycols, on associe généralement un ou plusieurs éthers de diéthylèneglycol tels que des éthers méthylique ou éthylique. On préconise toutefois l'éther monoéthylique du diéthylèneglycol à titre d'éther  
10 diéthylèneglycolique préféré c'est-à-dire le produit de marque TRANSCUTOL®.

Ces éthers de diéthylèneglycol seront utilisés toutefois à des concentrations n'excédant pas, de préférence 50% en poids ou mieux n'excédant pas 20% en poids de la composition finale.

Quant à l'agent tensioactif hydrophile non ionique, on le choisit de préférence  
15 parmi des composés présentant un HLB de 15 ou proche de 15, et on l'utilise généralement à des concentrations n'excédant pas 20%, de préférence n'excédant pas 12% en poids de la composition finale. A ce titre, le polysorbate 80 constitue un agent tensioactif de choix aux fins de l'invention.

Ainsi, un système solubilisant / stabilisant particulièrement préféré selon  
20 l'invention est constitué d'un mélange PEG 400 / produit TRANSCUTOL® / polysorbate 80.

Les compositions de l'invention ainsi formées se présentent sous la forme de liquides homogènes et transparents. Elles peuvent contenir des concentrations élevées en principe actif de formule I en raison de leur caractère anhydre, ces  
25 concentrations pouvant atteindre jusqu'à 150mg/ml ou 15% en poids plus particulièrement 60mg/ml ou 6% en poids de Composé  $\alpha$ .

Pour cette raison, de faibles volumes d'administration peuvent être envisagés par exemple 0,5ml contenant jusqu'à 30mg de ce même principe actif.

Ces compositions pharmaceutiques, spontanément dispersibles en milieu  
30 aqueux, tout en étant capables d'accepter de l'eau sans déphasage, deviennent compatibles, par conséquent avec une mise en gélule de type capsule molle.

Par ailleurs, ces compositions pharmaceutiques liquides pour administration orale se sont révélées aptes à augmenter la vitesse de transport transépithélial ainsi que la biodisponibilité des principes actifs de formule I.



Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne une composition pharmaceutique semi-solide pour administration orale comprenant :

- un principe actif hydrophobe de formule I, généralement à une concentration, n'excédant pas 15% en poids de la composition,
- un système solubilisant / stabilisant semi-solide comprenant :

soit un ou plusieurs composés amphiphiles de type glycolique choisis parmi des polyéthylèneglycols de poids moléculaire moyen compris entre 600 et 2000, le système comprenant en outre un ou plusieurs agents tensioactifs hydrophiles non ioniques de valeur HLB comprise entre 12 et 22, de préférence entre 12 et 18,

- soit un ou plusieurs composés amphiphiles de type glycolique choisis parmi des polyéthylèneglycols de poids moléculaire moyen compris entre 2000 et 10000, le système comprenant en outre un ou plusieurs agents tensioactifs hydrophiles non ioniques de valeur HLB comprise entre 12 et 22, de préférence entre 12 et 18, de telle manière que le système solubilisant/stabilisant ainsi formé soit sous forme semi-solide.

soit un ou plusieurs composés hydrophiles non ioniques à la fois amphiphiles et tensioactifs, qui sont des glycérides polyglycolysés saturés constitués de mélanges de monoesters, diesters et triesters de glycérol et d'acides gras, et de mono et diesters de polyéthylèneglycol et d'acides gras, le système comprenant éventuellement un ou plusieurs agents tensioactifs hydrophiles non ioniques de valeur HLB comprise entre 12 et 22, de préférence entre 12 et 18, et éventuellement un ou plusieurs composés amphiphiles de type glycolique choisis parmi des polyéthylèneglycols de poids moléculaire moyen compris entre 600 et 10000, par exemple entre 600 et 2000 ou bien encore entre 2000 et 10000.

Généralement, dans le cadre de telles compositions orales, on utilise un ou plusieurs polyéthylèneglycols de poids moléculaire compris entre 600 et 2000.

A ce titre, le PEG 1000, le PEG 2000, le PEG 6000 ou un mélange 50/50 en poids de PEG 600 / PEG 1500 constituent des solvants amphiphiles préférés selon l'invention.

Dans le cas de mélanges de divers polyéthylèneglycols, on peut utiliser de faibles proportions de ces polymères situés en dehors de la gamme fixée

précédemment en combinaison avec des polyéthylèneglycols compris dans la gamme en question.

Toutefois, ces polyéthylèneglycols seront sélectionnés de telle manière que la composition orale résultante soit compatible notamment au niveau de la viscosité avec des équipements de remplissage par exemple pour la constitution de capsules molles.

Quant à l'agent tensioactif hydrophile non ionique, on le choisit de préférence parmi des composés présentant un HLB proche de 15. A ce titre le polysorbate 80 constitue un agent tensioactif de choix aux fins de l'invention.

Cet agent tensioactif sera cependant incorporé dans les compositions semi-solides en question à une concentration n'excédant pas 20%, de préférence n'excédant pas 12% en poids de celle-ci.

Ainsi, un système solubilisant / stabilisant utilisé de manière préférentielle est constitué de PEG 1000 et de polysorbate 80 ou d'un mélange 50/50 en poids de PEG 600/1500 ainsi que de polysorbate 80 ou encore de PEG 2000 et de polysorbate 80.

Au surplus, les glycérides polyglycolysés, de consistance solide et cireuse à température ambiante seront sélectionnés de manière telle que leur température de liquéfaction soit proche de la température corporelle.

A ce titre, les produits marqués GELUCIRE® 44-14 et GELUCIRE® 50-13 constituent des mélanges de glycérides polyglycolysés de choix en raison de leur température de liquéfaction respectivement de 44°C et 50°C, de leur caractère amphiphile conféré par des chaînes d'acides gras et le motif polyéthylèneglycol et par leur caractère tensioactif hydrophile favorable (HLB : 14 et 13 respectivement).

Comme dans le cas des compositions pharmaceutiques liquides pour administration orale ci-dessus, les compositions pharmaceutiques semi-solides pourront être administrées sous un volume réduit étant donné la solubilité importante des principes actifs de formule I dans ce type de mélange de glycérides polyglycolysés.

En outre, on a remarqué lors de tests expérimentaux que le produit GELUCIRE® 44-14, en particulier, améliore la perméabilité membranaire et permet une vitesse de transport transépithélial du Composé  $\alpha$  environ deux fois plus élevée que celle obtenue avec les compositions liquides de l'invention introduites en capsule molle.

De même, on a observé une très nette amélioration de la bio-disponibilité, cette amélioration étant analogue à celle enregistrée avec les compositions liquides de l'invention utilisables en capsule molle.

5 En conséquence, un autre objet de l'invention se rapporte à une capsule molle pharmaceutique contenant une composition pharmaceutique liquide pour administration orale telle que décrite précédemment, c'est-à-dire contenant un principe actif hydrophobe de formule I et un système solubilisant / stabilisant.

10 Les compositions pharmaceutiques de l'invention contenant comme solubilisant / stabilisant des glycérides polyglycolysés saturés tels que décrits précédemment sont formées à chaud à l'état liquide et se solidifient ensuite par refroidissement. Par conséquent, ces compositions anhydres et liquides peuvent être introduites à chaud en gélules dures pour former en finalité une composition pharmaceutique semi-solide.

15 Un autre objet de l'invention se rapporte, en conséquence, à une gélule pharmaceutique contenant une composition pharmaceutique semi-solide pour administration orale telle que décrite précédemment.

20 Les compositions pharmaceutiques de l'invention peuvent être préparées de manière classique en solubilisant le principe actif de formule I dans le ou les solvants ou solubilisants choisis auxquels on a ajouté le tensioactif hydrophile non ionique, ces divers constituants étant sous forme liquide.

Si nécessaire on chauffera, par conséquent, le système solubilisant / stabilisant jusqu'à l'obtention d'un mélange liquide.

25 Cette opération de chauffage est particulièrement indiquée lorsqu'on utilise des polyéthylèneglycols de poids moléculaire > 600 ou des mélanges de monoesters, diesters et triesters de glycerol et d'acide gras, et de mono et diesters de polyéthylèneglycol et d'acides gras notamment les produits GELUCIRE® 44-14 et GELUCIRE® 50-13.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention peuvent se présenter également sous forme solide telle que poudre, granulé ou comprimé.

30 En conséquence, un autre objet de l'invention se rapporte à une composition pharmaceutique solide pour administration orale comprenant:

- un principe actif hydrophobe de formule 1, généralement à une concentration n'excédant pas 15% en poids de la composition
- un système solubilisant/stabilisant comprenant:

- soit un ou plusieurs composés amphiphiles, de type glycolique choisis parmi des polyéthyléneglycol de poids moléculaire moyen compris entre 2000 et 10000, le système comprenant ou outre un ou plusieurs agents tensioactifs hydrophiles non ioniques de valeur HLB comprise entre 12 et 22, de préférence entre 12 et 18,

- soit un ou plusieurs composés hydrophiles non ioniques à la fois amphiphiles et tensioactifs, qui sont des glycérides polyglycolysés saturés constitués de mélanges de monoesters, diesters et triesters de glycerol et d'acides gras, et de mono et diester de polyéthylène glycol et d'acides gras, le système comprenant éventuellement un ou plusieurs agents tensioactifs hydrophiles non ioniques de valeur HLB comprise entre 12 et 22' de préférence entre 12 et 18, et éventuellement un ou plusieurs composés amphiphiles de type glycolique choisis parmi des polyéthyléneglycols de poids moléculaire moyen compris entre 600 et 10000

• un excipient ou véhicule pharmaceutique approprié

Comme pour les compositions pharmaceutiques semi-solides, les compositions pharmaceutiques solides de l'invention comprendront un agent tensioactif choisi préférentiellement parmi des composés présentant un HLB proche de 15. A ce titre, les polysorbates 20 ou 80 constituent des agents tensioactifs particulièrement intéressants aux fins de l'invention.

Cet agent tensioactif sera cependant introduit dans les compositions solides en question à une concentration n'excédant pas 20% en poids de celle-ci, de préférence n'excédant pas 12%.

Par ailleurs, des excipients appropriés seront incorporés au principe actif et au système solubilisant/stabilisant choisi.

De tels excipients pourront être sélectionnés parmi des composés tels que par exemple lactose, amidons, polyvinylpyrrolidone, carboxyméthylcellulose.

Par conséquent, l'invention concerne également une composition pharmaceutique solide pour administration orale, cette composition étant sous la forme d'une poudre, d'un granulé ou d'un comprimé.

Les compositions solides de l'invention peuvent être préparées de diverses manières par exemple par application de l'une des méthodes ci-dessous à partir des divers ingrédients sélectionnés :

soit

a) on mélange l'ensemble des ingrédients sous forme de poudre, y compris le principe actif, on fond le glycéride polyglycolysé saturé c'est-à-dire le macrogolglycéride ou le mélange de polyéthylèneglycol/tensioactif, puis on granule le mélange de poudres avec la phase fondue, et on tamise les granulés obtenus

soit

b) on fond le macrogolglycéride ou le mélange de polyéthylèneglycol/tensioactif, on granule le principe actif avec la phase fondue, on tamise les granulés formés et on les mélange avec les excipients restants

soit

c) on fond le macrogolglycéride ou le mélange de polyéthylèneglycol/tensioactif, on dissout le principe actif dans cette phase fondue, on mélange les excipients restants, on granule ce mélange d'excipients avec la phase fondue puis on tamise les granulés formés.

L'une des étapes de ces méthodes consiste à obtenir un mélange à partir de principe actif et de macrogolglycéride fondu ou de polyéthylène glycol/tensioactif fondu, ce mélange contenant éventuellement des excipients additionnels

A ce stade, il est possible d'utiliser un tel mélange pour la constitution de compositions pharmaceutiques semi-solides en l'introduisant dans des capsules molles.

Toutefois, on préfère généralement employer les granulés formés (paragraphe a) ou c) ci-dessus) ou le mélange formé de granulés et d'excipients (paragraphe c) ci-dessus) pour la constitution de gélules dures, poudres ou comprimés.

Ainsi, pour obtenir une composition orale sous forme de gélule, on peut utiliser directement les granulés en question ou le mélange en question de granulés et d'excipients en les introduisant dans des gélules dures.

De même, pour obtenir une composition orale sous forme de poudre, on peut broyer ces granulés ou ce mélange de granulés et d'excipients puis répartir la poudre obtenue en sachets unitaires.

Enfin, on peut, si nécessaire, former des comprimés par compression directe de ces granulés ou de ce mélange de granulés et d'excipients.

Toutefois, on a remarqué de manière tout à fait inattendue que la méthode c) ci-dessus se révèle supérieure aux méthodes a) et b) pour la formation de comprimés en ce que les comprimés obtenus présentent une cinétique de dissolution beaucoup plus importante que celle présentée par des comprimés formés par application des deux autres méthodes.

Ainsi, des tests pratiqués à 37°C dans un milieu aqueux de pH= 1,2 avec des comprimés obtenus selon cette méthode c) ont montré qu'après 15 minutes, 100% du principe actif est dissous, alors qu'au départ de comprimés contenant la même quantité de principe actif mais obtenus selon les méthodes a) ou b), on retrouve moins de 50% de ce principe actif en solution après 60 minutes.

Les caractéristiques et avantages des compositions selon l'invention apparaîtront à la lumière de la description ci-après à partir de compositions données à titre d'exemples.

#### I. Evaluation du passage trans-épithélium intestinal du Composé $\alpha$

On a utilisé à cet effet, une lignée cellulaire humaine immortalisée d'origine colique

"Caco-2" telle que décrite dans Crist. Rev. Ther. Drug Carrier System 8 (4), 105-330, 1991. Ces cellules, qui ont la particularité de se différencier en culture pour reconstituer un modèle d'épithélium intestinal, sont utilisées comme modèle pour étudier le passage d'une molécule à travers un épithélium intestinal et, par conséquent, pour estimer son absorption intestinale.

Sur des filtres microporeux en polycarbonate recouverts de collagène, on ensemence ces cellules Caco-2. La monocouche cellulaire formée sur le filtre permet alors de séparer un compartiment apical (mimant la lumière intestinale) d'un compartiment basal (mimant la circulation sanguine).

On place alors du côté apical la composition contenant le composé à étudier et on évalue le passage de ce composé, dispersé ou solubilisé dans le milieu de Hank, à travers cette barrière cellulaire en mesurant sa cinétique d'apparition du côté basal. Ce milieu aqueux, de pH = 7,4, a la composition suivante : NaCl = 8,0g/l; KCl = 0,4g/l; CaCl<sub>2</sub> = 0,19g/l; MgCl<sub>2</sub> = 0,1g/l; MgSO<sub>4</sub> = 0,1g/l; Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> = 0,09g/l; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> = 0,06g/l; NaHCO<sub>3</sub> = 0,35g/l; glucose = 1g/l; rouge phénol = 0,01g/l.

21

On détermine ensuite le coefficient de perméabilité P, en cm/sec, qui caractérise la vitesse de passage de la molécule à travers la membrane à savoir :

$$P = \frac{da}{dt \cdot A \cdot C_0}$$

dans lequel :

da  
--- = variation de la quantité de composé testé traversant la monocouche  
cellulaire  
dt en fonction du temps (mole/s)

A = surface de la monocouche (cm<sup>2</sup>)

Co = concentration initiale du composé testé (mole/l)

On peut également exprimer ces résultats en % de produit testé transporté

#### 1ère série d'essais

On a expérimenté une composition injectable (ci-après Composition A) de formulation :

	% en poids
Composé α	0,4
PEG 400	7,49
Polyvinylpyrrolidone	1,87
Polysorbate 80	1,98
Eau	Q.S.* 100

Q.S.\* = quantité suffisante

et ce, comparativement à des compositions témoins placées dans le compartiment apical constituées l'une d'une suspension à 100μ molaire de Composé α dans la gomme arabique (Composition I), l'autre du même Composé α solubilisé à la même concentration dans le diméthylsulfoxyde (Composition II).

On a obtenu des résultats suivants :

30

Composition	% de Composé $\alpha$ transporté par heure
I	$1,2 \pm 0,6$
II	$6,5 \pm 0,4$
A	$10,5 \pm 0,5$

- 5 Ces résultats montrent une amélioration nette du passage transépithélial du Composé  $\alpha$  par rapport aux compositions témoins.

#### 2ème série d'essais

- 10 On a expérimenté les compositions suivantes pour administration orale dans lesquelles le composé à étudier est le Composé  $\alpha$ . On a utilisé les compositions ci-dessous de telle manière que le composé  $\alpha$  soit mis à incuber à 50 $\mu$  molaire dans la solution de Hank.

#### a) Compositions concentrées anhydres diluables

15

Composition	C	D	E
Composé $\alpha$	2%	2%	2%
PEG 400	89%	-	33,5%
TRANSCUTOL®	-	89%	55,5%
Polysorbate 80	9%	9%	9%



b) Composition concentrées anhydres dispersibles

Composition	F	G
Composé $\alpha$	6%	6%
PEG 400	33%	33%
TRANSCUTOL®	55%	55%
Polysorbate 80	-	6%
PLURONIC® P94	6%	-

Les Compositions C à G ont été diluées (Compositions C à E) ou dispersées (Compositions F et G) dans le milieu de Hank.

A titre de comparaison, on a également évalué le passage du Composé  $\alpha$  dans des compositions témoins, c'est-à-dire que le composé  $\alpha$  est solubilisé à la même concentration dans le diméthylsulfoxyde (Composition II) puis dispersé dans le milieu de Hank ou le composé  $\alpha$  (Composition III) est mis en suspension dans le milieu de Hank ainsi que le passage du Composé  $\alpha$  dans une composition sans tensioactif de formulation :

Composition IV

Composé $\alpha$	6%
PEG 400	35%
TRANSCUTOL®	59%

Le coefficient de perméabilité du Composé  $\alpha$  dans la composition témoin en suspension (Composition III) a été ramené à 1 tandis que les autres coefficients ont été exprimés par rapport à ce témoin.

On a obtenu les résultats suivants :

Coefficient de perméabilité par rapport au témoin	Compositions							
	Témoins		Diluables			Dispersibles		
	II	III	C	D	E	F	G	IV
	8,33 $\pm$ 0,78	1 $\pm$ 0,16	10,8 $\pm$ 1,1	10,4 $\pm$ 1,2	10,8 $\pm$ 1,0	10,8 $\pm$ 1,0	14,2 $\pm$ 1,2	5,08 $\pm$ 1,2

Ces résultats montrent que parmi les compositions étudiées la formulation dépourvue d'agent tensioactif (Composition IV) n'améliore pas le passage par rapport à la solution dans le diméthylsulfoxyde (Composition II). On observe cependant une amélioration par rapport au témoin en suspension (Composition III). Cette amélioration est particulièrement nette lorsque l'on compare les formulations avec l'agent tensioactif à la formulation en suspension (Composition III) puisque le passage est au moins multiplié par 10.

En outre, on remarquera que :

- les deux co-solvants testés à savoir PEG 400 ou PEG 400 / produit TRANSCUTOL<sup>®</sup>, présents dans les formulations diluables ne se différencient pas sur le plan du passage transépithélial.
- le fait d'avoir des formulations pratiquement dispersibles et non totalement diluables n'apparaît pas discriminant.
- la présence du tensioactif influence favorablement le passage puisque le coefficient de perméabilité est au moins 2 fois plus élevé que dans le cas de la composition sans tensioactif (Composition IV). Cette influence favorable du tensioactif est liée à son effet stabilisateur et / ou promoteur.

### 3ème série d'essais

On a testé la Composition H de l'invention utilisable en capsule molle à savoir :

#### Composition H

Composé $\alpha$	21 mg
PEG 400	294 mg
TRANSCUTOL <sup>®</sup>	21 mg
Polysorbate 80	14 mg
	<hr/> 350mg

et ce comparativement à des compositions de concentration analogue en Composé  $\alpha$  mais non comprises dans l'invention :

Composition V : Composé  $\alpha$  mis en suspension dans le milieu de culture de Hank

Composition VI : Composé  $\alpha$  mis en solution dans le diméthylsulfoxyde puis introduit dans le milieu de culture de Hank

Composition VII (utilisable en	
gélule) :Composé $\alpha$	20,00 mg
Amidon de maïs modifié	131,45 mg
Lactose monohydraté	
(cristaux extra fins)	311,75 mg
Talc	9,60 mg
Silice colloïdale anhydre	2,40 mg
Stéarate de magnésium	4,80 mg
	<hr/> 480,00 mg

On a utilisé les compositions ci-dessus de telle manière que le Composé  $\alpha$  soit mis à incuber à 100 $\mu$  molaire dans la solution de Hank.

5 On a alors déterminé les pourcentages relatifs de Composé  $\alpha$  transporté du côté basal au temps 6 heures et on a exprimé les résultats par rapport au résultat de la Composition V (suspension) ramené à 1.

On a obtenu les résultats suivants :

Composition	Pourcentages
V	$1,0 \pm 0,4$
VI	$10,1 \pm 0,8$
VII	$2,8 \pm 0,3$
H	$11,2 \pm 0,7$

10 Ces résultats montrent que les Compositions VI, VII et H améliorent le passage du Composé  $\alpha$  par rapport à la suspension de ce composé (Composition V).

Toutefois l'amélioration apportée par la Composition VII utilisable en gélule est bien inférieure à l'amélioration enregistrée avec la Composition VI soluble à l'aide du diméthylsulfoxyde. La Composition H, utilisable en capsule molle permet quant  
15 à elle une très forte amélioration du passage, amélioration qui se révèle même supérieure à celle observée avec la solution du Composé  $\alpha$  dans le diméthylsulfoxyde (Composition VI).

Ils confirment en outre que l'étape de solubilisation a un impact déterminant sur le passage transépithélial du Composé  $\alpha$  et que l'agent tensioactif présente un effet promoteur d'absorption tout en maintenant l'état solubilisé.

5 4ème série d'essais

On a utilisé sur cellules Caco-2 les compositions ci-dessous en quantités telles que le Composé  $\alpha$  est mis à incuber à 100 $\mu$  molaire dans une solution de Hank additionnée d'acide taurocholique et de phospholipide à 37°C.

10 Ainsi, on a expérimenté les compositions semi-solides L, M et N de l'invention et une composition K non comprise dans l'invention comparativement à la composition liquide J de l'invention, à savoir :

Composition	J	K	L	M	N
Composé $\alpha$	6%	6%	6%	6%	12%
PEG 400	83,9%	-	-	-	-
PEG 600	-	47%	45%	-	-
PEG 1500	-	47%	45%	-	-
GELUCIRE®44-14	-	-	-	94%	88%
TRANSCUTOL®	6,1%	-	-	-	-
Polysorbate 80	4,0%	-	4%	-	-

15 Le coefficient de perméabilité de la Composition J de référence a été ramené à 1 tandis que les autres coefficients ont été exprimés par rapport à cette composition de référence.

On a obtenu les résultats suivants :

	Composition				
Coefficient de	J	K	L	M	N
perméabilité	1	0,67	0,98	1,9	2,45

20 Ces résultats montrent que le passage du PEG 400 au mélange 50/50 PEG 600 / PEG 1500 (Composition L) ne modifie pas le coefficient de perméabilité mesuré

sur cellules Caco-2, lorsque le tensioactif en l'occurrence le polysorbate 80 reste présent dans la composition.

En outre, on observe que des compositions M et N à base de produit GELUCIRE® 44-14 permettent une vitesse de transport transépithélial environ deux fois plus élevée que celle obtenue avec la Composition J utilisable en capsule molle.

Il semble même qu'une marge de progression existe avec le produit GELUCIRE® 44-14 qui autorise une concentration en Composé  $\alpha$  plus élevée et améliore la perméabilité membranaire sur cellules Caco-2.

De l'ensemble des tests pratiqués sur ces cellules Caco-2 on a pu notamment conclure que les compositions de l'invention permettent une amélioration du passage transmembranaire par rapport aux compositions de référence sans provoquer d'effet déstructurant de cette membrane.

## II. Cinétiques de dissolution de capsules molles contenant le Composé $\alpha$ .

On a déterminé la cinétique de dissolution de capsules molles dosées à 21mg de Composé  $\alpha$ , ces capsules contenant 350mg de Composition H comparativement à celles de gélules forme sèche dosées à 20mg de Composé  $\alpha$  contenant 480mg de la Composition VII.

On a pratiqué cette dissolution à 37°C dans l'acide chlorhydrique de pH = 1,2 la vitesse d'agitation étant de 100 tours / min.

Les résultats montrent une nette amélioration de la cinétique de dissolution des capsules molles par rapport à celle des gélules : dès l'ouverture des capsules soit après 7 min, on observe une dissolution totale du Composé  $\alpha$ , alors qu'on atteint seulement 65% après 15 min dans le cas des gélules comme en témoigne la Figure 3 en annexe.

En outre, si on filtre le milieu de dissolution des capsules molles, on observe que la totalité du Composé  $\alpha$  est sous forme microdispersée de taille < 0,2 micron.

Des essais analogues effectués avec des formulations de Composé  $\alpha$  dans le produit GELUCIRE® 44-14 ont montré une vitesse de transport environ 2 fois plus élevée que celle obtenue avec la formulation de la Composition VII.

## III. Essais in vivo chez le chien

Des dosages plasmatiques ont été effectués chez le chien après administration orale de 20mg de Composé  $\alpha$  soit sous forme de Composition H introduite en capsule molle soit sous forme de Composition VII introduite en gélule dure.

Par rapport à la gélule dure, l'administration de la capsule molle contenant la Composition H se traduit par :

- une diminution de la variabilité des taux plasmatiques
- une biodisponibilité relative augmentée d'un facteur 3 à 4
- une concentration maximale (C max) augmentée d'un facteur 3

#### IV. Essais in vivo chez l'homme

La Composition H liquide microdispersible a été comparée à deux autres formulations de même concentration en Composé  $\alpha$  introduites en gélule dure, l'une avec principe actif micronisé, l'autre avec principe actif non micronisé.

A cet effet on a pratiqué des essais cliniques sur 24 volontaires sains de sexe masculin lesquels ont reçu 100mg de Composé  $\alpha$  :

- 1) à jeun sous forme de gélules contenant la Composition VII obtenue à partir du Composé  $\alpha$  non micronisé (Traitement A)
- 2) à jeun sous forme de gélules contenant la Composition VII obtenue à partir du Composé  $\alpha$  micronisé (Traitement B)
- 3) sous forme de gélules contenant la Composition VII obtenue à partir du Composé  $\alpha$  micronisé, ainsi qu'une nourriture (Traitement C)
- 4) à jeun sous forme de capsules molles contenant la Composition H (Traitement D)

On a alors effectué des dosages sanguins 0; 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 24, 48 et 72 heures après administration, puis on a alors relevé les concentrations maximales en Composé  $\alpha$  (C max) ainsi que l'aire sous les courbes définies par la concentration du Composé  $\alpha$  en fonction du temps (AUC).

Les résultats ont été exprimés par rapport au résultat du Traitement A ramené à

Traitement	C max (ng/ml)	AUC (ng.h/ml)	Rapport des C max	Rapport des AUC
A	5,50	39,47	1	1
B	23,26	93,45	4,2	2,4
C	38,12	142,46	6,9	3,6
D	121,31	231,16	22,1	5,9

Ces résultats montrent une augmentation très importante de la biodisponibilité pour la composition H, à savoir :

- un C max multiplié par 22
- une biodisponibilité relative multipliée par 6

5 en faveur de la composition de l'invention.

Les Exemples non limitatifs suivants illustrent la préparation de formes pharmaceutiques selon l'invention :

#### EXEMPLE 1

##### Composition injectable de Composé $\alpha$

10 On prépare une composition injectable de formulation

	% en poids
Composé $\alpha$	0,4
PEG 400	7,49
PVP KOLLIDON® 12 PF	1,87
TWEEN® 80	1,98
EAU pour préparation injectable	
quantité suffisante	100

en appliquant le procédé suivant :

On prépare d'abord le solvant de solubilisation du Composé  $\alpha$  en mélangeant 50 parties de PVP KOLLIDON® 12 PF contenant 25% d'eau à 50 parties de PEG 400 de manière à constituer un solvant formé de 12,5% de PVP KOLLIDON® 12PF, 37,5% d'eau et 50% de PEG 400.

15 On incorpore alors 26mg de Composé  $\alpha$  par g de solvant de solubilisation ainsi constitué et on prélève 0,2g de ce mélange auquel on ajoute, sous agitation, 0,026 g de polysorbate 80. On introduit ensuite 1,074 g d'eau pour préparation injectable et on homogénéise à température ambiante.

#### EXEMPLE 2

##### Capsule molle de Composé $\alpha$

25 On obtient des capsules molles contenant une composition de formulation suivante :

	% en poids
Composé $\alpha$	6
PEG 400	83,9
TRANSCUTOL®	6,1
MONTANOX® 80 DF	4

en appliquant le procédé suivant :

On prépare d'abord le système solubilisant / stabilisant à partir de :

	% en poids
PEG 400	89,25
TRANSCUTOL®	6,5
MONTANOX® 80 DF	4,25

puis, sous agitation mécanique et à la température ambiante, on incorpore 60 mg de Composé  $\alpha$  par g de composition finale.

Après solubilisation, on introduit, en capsules molles, la composition formée.

### **EXEMPLE 3**

#### **Gélule de Composé $\alpha$**

On obtient des gélules dures contenant une composition de formulation suivante :

	% en poids
Composé $\alpha$	6
GELUCIRE® 44-14	94

en appliquant le procédé suivant :

Sous agitation magnétique, on solubilise le Composé  $\alpha$  directement dans le produit GELUCIRE® 44-14 à température contrôlée (environ 55°C).

Après solubilisation, on introduit en gélules la composition formée et on refroidit.

### **EXEMPLE 4**

#### **Gélule de Composé $\alpha$**

On obtient des gélules dures contenant une composition de formulation suivante :

	% en poids
Composé $\alpha$	6
PEG 600	45
PEG 1500	45
TWEEN® 80	4



en appliquant le procédé suivant :

Sous agitation et à la température de 55°C, on prépare un mélange PEG 600 / PEG 1500 50/50 en poids jusqu'à homogénéisation.

On incorpore alors 42g de produit TWEEN® 80 pour 100g de mélange PEG 600 / PEG 1500 de manière à constituer une solution de produit TWEEN® 80 à 4% dans le mélange PEG 600 / PEG 1500.

On agite à 55°C jusqu'à homogénéisation puis on introduit à 55°C le Composé  $\alpha$  directement dans le système solubilisant / stabilisant ainsi constitué.

En suivant les méthodes décrites aux Exemples 2 à 4 ci-dessus, on a préparé des capsules molles ou gélules contenant des compositions de formulations suivantes. Les pourcentages sont exprimés en poids par rapport au poids de la composition finale.

#### **EXEMPLE 5**

Composé $\alpha$	12,5%
PEG 2000	79,5 %
TWEEN® 20	8%

#### **EXEMPLE 6**

Composé $\alpha$	12,5%
PEG 2000	79,5%
TWEEN® 80	8%

#### **EXEMPLE 7**

Composé $\alpha$	12,5%
PEG 2000	79,5%
TWEEN® 80/SPAN® 20 (69/31)	8%

#### **EXEMPLE 8**

Composé $\alpha$	12,5%
PEG 2000	75,5%
TWEEN® 20	12%

32

**EXEMPLE 9**

Composé $\alpha$	12,5%
PEG 2000	75,5%
TWEEN® 80	12%

**EXEMPLE 10**

Composé $\alpha$	12,5%
PEG 2000	75,5%
TWEEN® 80/SPAN® 20 (69/31)	12%

5

**EXEMPLE 11**

Composé $\alpha$	12,5%
PEG 2000	75,5%
GELUCIRE® 44-14	12%

**EXEMPLE 12**

Composé $\alpha$	12,5%
PEG 2000	75,5%
GELUCIRE® 50-13	12%

**EXEMPLE 13**

Composé $\alpha$	12,5%
GELUCIRE® 44-14	87,5%

10

**EXEMPLE 14**

Composé $\alpha$	12,5%
TWEEN® 80	8%
GELUCIRE® 44-14	79,5%

**EXEMPLE 15**

Composé $\alpha$	12,5%
TWEEN® 80	12%
GELUCIRE® 44-14	75,5%

33

**EXEMPLE 16**

Composé $\alpha$	12,5%
GELUCIRE® 50-13	87,5%

**EXEMPLE 17**

Composé $\alpha$	12,5%
TWEEN® 80	8%
GELUCIRE® 50-13	79,5%

5

**EXEMPLE 18**

Composé $\alpha$	12,5%
TWEEN® 80	12%
GELUCIRE® 50-13	75,5%

**EXEMPLE 19**

Composé $\alpha$	6%
PEG 400	90%
TWEEN® 80	4%

10

**EXEMPLE 20**

Composé $\alpha$	6%
PEG 400	90%
PLURONIC® F127	4%

**EXEMPLE 21**

Composé $\alpha$	6%
PEG 400	74%
PLURONIC® F127	20%

**EXEMPLE 22**

Composé $\alpha$	15%
PEG 400	81%
PLURONIC® F127	4%

**EXEMPLE 23**

Composé $\alpha$	15%
PEG 400	65%
PLURONIC® F127	20%

**EXEMPLE 24**

Composé $\alpha$	12,5%
PEG 2000	67,5%
TWEEN® 80	20%

5

**EXEMPLE 25**

Composé $\alpha$	12,5%
PEG 2000	71,5%
TWEEN® 20	16%

**EXEMPLE 26**

Composé $\alpha$	12,5%
PEG 2000	71,5%
TWEEN® 80/SPAN® 20(69/31)	16%

10

**EXEMPLE 27****Comprimé de Composé  $\alpha$** 

On obtient des comprimés de formulation suivante :

	mg	% en poids
Composé $\alpha$	50	2,21
Lactose monohydraté	690	30,46
Amidon pré-gélatiné	1002	44,23
Polyvinylpyrrolidone	58,18	2,57
Carboxyméthylcellulose sodique	115,1	5,08
GELUCIRE® 44-14	350	15,45
	2265,28	100

en appliquant le procédé suivant :

On fond à environ 60°C le produit GELUCIRE® 44-14 puis on y dissout le composé  $\alpha$ . On mélange alors les excipients restants et on granule le mélange obtenu avec la solution de composé  $\alpha$ .

On tamise les granulés obtenus et on comprime.

#### **EXEMPLE 28**

##### **Gélule de composé $\alpha$**

On obtient des gélules de formulation identique à celle de l'exemple 27 en fondant à 60°C le produit GELUCIRE® 44-14 puis on y dissolvant le composé  $\alpha$ . On mélange alors les excipients restants et on granule le mélange obtenu avec la solution de composé  $\alpha$ . On tamise et on introduit les granulés formés dans des gélules.

#### **EXEMPLE 29**

##### **Comprimé de composé $\alpha$**

On obtient des comprimés de formulation suivante :

	mg	% en poids
Composé $\alpha$	50	2,21
Lactose monohydraté	690	30,46
Amidon prégélatiné	1002	44,23
Polyvinylpyrrolidone	58,18	2,57
Carboxyméthylcellulose sodique	115,1	5,08
PEG 2000	302	13,33
TWEEN®20	48	2,12
	2265,28	100

en appliquant le procédé suivant :

On fond le mélange PEG 2000/TWEEN®20 à environ 60°C puis on y dissout le composé  $\alpha$ .

36

On mélange alors les excipients restants et on granule le mélange formé avec la solution de composé  $\alpha$ . On tamise les granulés obtenus et on comprime.

Des tests de dissolution pratiqués à 37°C dans un milieu aqueux de pH = 1,2 avec le comprimé ainsi obtenu ont montré qu'après 15 minutes, ce composé  $\alpha$  est dissous en totalité.

### **EXEMPLE 30**

En utilisant un procédé identique, on a préparé des comprimés de formulation suivante :

	mg
Composé $\alpha$	50
Lactose monohydraté	690
Amidon prégélatiné	1002
Polyvinylpyrrolidone	58,18
Carboxyméthylcellulose sodique	115,1
PEG 6000	302
TWEEN®20	48
	2265,28

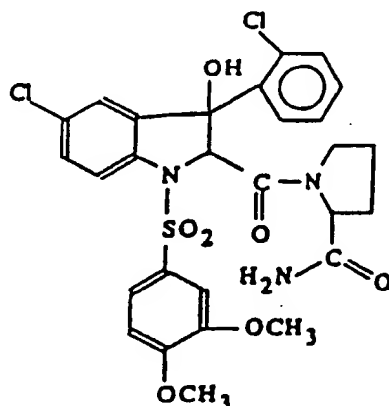
### **EXEMPLE 31**

#### **Gélule de composé $\alpha$**

On obtient des gélules de formulation identique à celle de l'exemple 29 en fondant le mélange PEG 2000/TWEN®20, à environ 60°C et en y dissolvant le composé  $\alpha$ . On mélange les excipients restants et on granule ensuite le mélange formé avec la solution de composé  $\alpha$ . On tamise et on introduit les granulés obtenus dans des gélules.

**REVENDECATIONS**

1. Système solubilisant / stabilisant anhydre, émulsionnable ou microémulsionnable dans l'eau, pour la solubilisation des dérivés hydrophobes de N-sulfonyl indoline de formule :



caractérisé en ce qu'il comprend un ou plusieurs constituants choisis parmi des composés amphiphiles, des agents tensioactifs hydrophiles non ioniques et des composés hydrophiles non ioniques doués à la fois de propriétés amphiphiles et tensioactives, étant entendu que ledit système comprend soit au moins un mélange d'un composé amphiphile et d'un agent tensioactif hydrophile non ionique, soit au moins un composé hydrophile non ionique doué à la fois de propriétés tensioactives et amphiphiles.

2. Système solubilisant / stabilisant selon la Revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend un ou plusieurs composés amphiphiles de type glycolique choisis parmi le propylèneglycol, des polyéthylèneglycols et des éthers glycoliques, le système comprenant également un ou plusieurs agents tensioactifs hydrophiles non ioniques.
3. Système solubilisant / stabilisant selon la Revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend un ou plusieurs composés hydrophiles non ioniques à la fois amphiphiles et tensioactifs choisis parmi des glycérides polyglycolysés saturés, le système comprenant éventuellement un ou plusieurs agents tensioactifs hydrophiles non ioniques et éventuellement un ou plusieurs composés amphiphiles de type glycolique.
4. Système solubilisant / stabilisant selon la Revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il est sous forme liquide et comprend un ou plusieurs composés amphiphiles de type glycolique choisis parmi le propylèneglycol et des

polyéthylèneglycols de poids moléculaire moyen compris entre 400 et 600, le système comportant en outre un ou plusieurs agents tensioactifs hydrophiles non ioniques de valeur HLB comprise entre 12 et 22 et éventuellement un éther de diéthylèneglycol.

- 5 5. Système solubilisant / stabilisant selon la Revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il est sous forme liquide et comprend un ou plusieurs composés amphiphiles de type glycolique choisis parmi le propylèneglycol, des polyéthylèneglycols de poids moléculaire moyen compris entre 400 et 600 et des éthers de diéthylèneglycol, le système comprenant également un ou
- 10 plusieurs agents tensioactifs hydrophiles non ioniques de valeur HLB comprise entre 12 et 22.
- 15 6. Système solubilisant / stabilisant selon la Revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il est sous forme semi-solide et comprend un ou plusieurs composés amphiphiles de type glycolique choisis parmi des polyéthylèneglycols de poids moléculaire moyen compris entre 600 et 2000, le système comprenant également un ou plusieurs agents tensioactifs hydrophiles non ioniques de valeur HLB comprise entre 12 et 22.
- 20 7. Système solubilisant / stabilisant selon la Revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il est sous forme semi-solide et comprend un ou plusieurs composés amphiphiles de type glycolique choisis parmi des polyéthylèneglycols de poids moléculaire compris entre 2000 et 10000, le système comprenant également un ou plusieurs agents tensioactifs hydrophiles non ioniques de valeur HLB comprise entre 12 et 22.
- 25 8. Système solubilisant / stabilisant selon la Revendication 1 ou 3, caractérisé en ce qu'il est sous forme semi-solide et comprend un ou plusieurs composés hydrophiles non ioniques à la fois amphiphiles et tensioactifs qui sont des dérivés glycérides polyglycolysés saturés constitués de mélanges de monoesters, diesters et triesters de glycérol et d'acides gras, et de mono et diesters de polyéthylèneglycol et d'acides gras, le système comprenant
- 30 éventuellement un ou plusieurs agents tensioactifs hydrophiles non ioniques de valeur HLB comprise entre 12 et 22 et éventuellement un ou plusieurs composés amphiphiles de type glycolique choisis parmi des polyéthylèneglycols de poids moléculaire moyen compris entre 600 et 10000.



9. Système solubilisant / stabilisant selon une des Revendications 1,2, 4 ou 5, caractérisé en ce que le composé amphiphile, qui est un polyéthylèneglycol de poids moléculaire moyen compris entre 400 et 600, est le polyéthylèneglycol 400.

5 10. Système solubilisant / stabilisant selon une des Revendications 1,2, 6 ou 8, caractérisé en ce que le composé amphiphile, qui est un polyéthylèneglycol de poids moléculaire moyen compris entre 600 et 2000, est le polyéthylèneglycol 1000, le polyéthylèneglycol 2000 ou un mélange 50/50 en poids de polyéthylèneglycol 600 / polyéthylèneglycol 1500.

10 11. Système solubilisant / stabilisant selon une des Revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'agent tensioactif est le polysorbate 80.

12. Système solubilisant / stabilisant selon une des Revendications 1, 2, 4 ou 5, caractérisé en ce que le composé amphiphile qui est un éther glycolique, est un mono (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyléther de diéthylèneglycol.

15 13. Système solubilisant / stabilisant selon la Revendication 12, caractérisé en ce que le mono (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyléther de diéthylèneglycol est l'éther monoéthylique du diéthylèneglycol de marque TRANSCUTOL®.

14. Système solubilisant / stabilisant selon une des Revendications 1, 3 ou 8, caractérisé en ce que le composé à la fois amphiphile et tensioactif est un  
20 mélange de monoesters, diesters et triesters de glycérol, et de mono et diesters de polyéthylèneglycol, mélange de marque GELUCIRE® 44-14 ou GELUCIRE® 50-13.

15. Composition pharmaceutique microémulsionnable ou émulsionnable en milieu aqueux, caractérisée en ce qu'elle comprend :

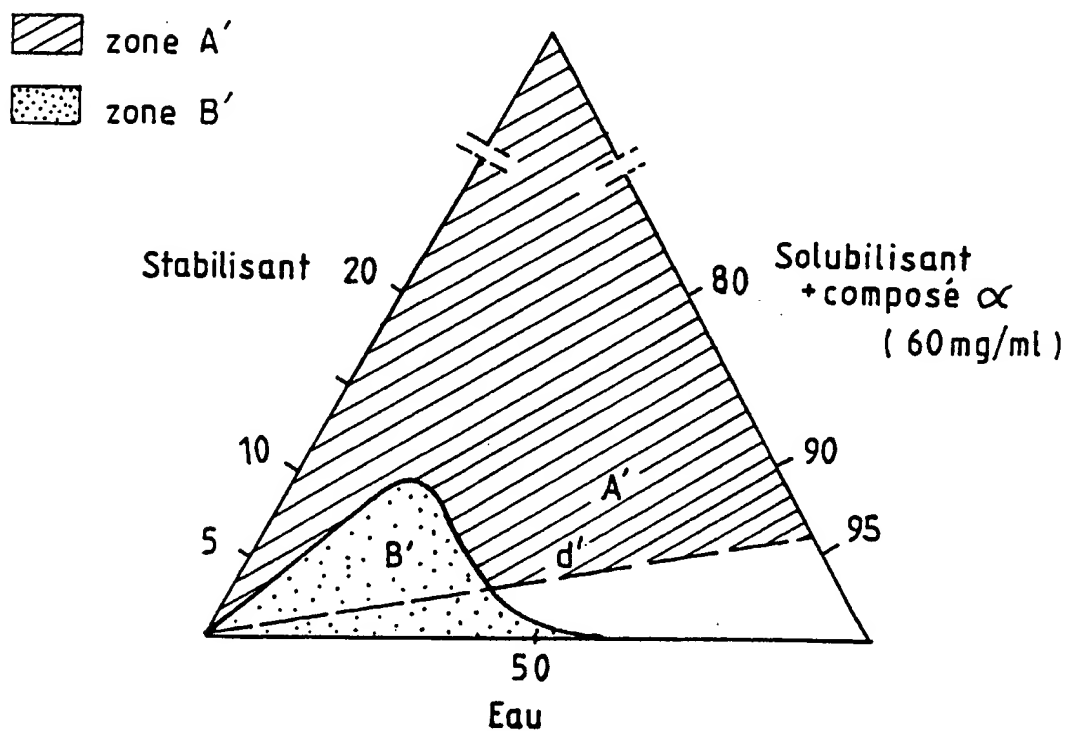
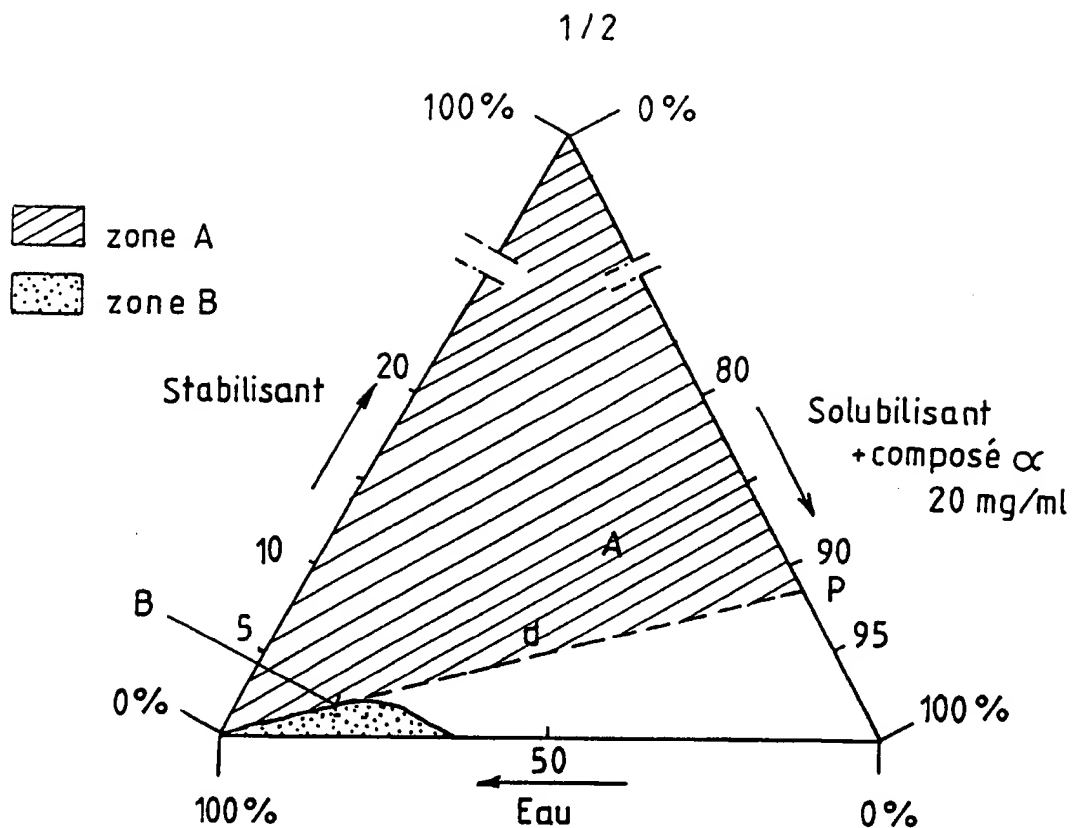
- 25
- un dérivé hydrophobe de N-sulfonyl indoline selon la Revendication 1
  - un système solubilisant / stabilisant selon une des Revendications 1 à 14
  - éventuellement un excipient ou véhicule pharmaceutique approprié.

16. Composition pharmaceutique selon la Revendication 15 pour administration injectable, caractérisée en ce qu'elle comprend :

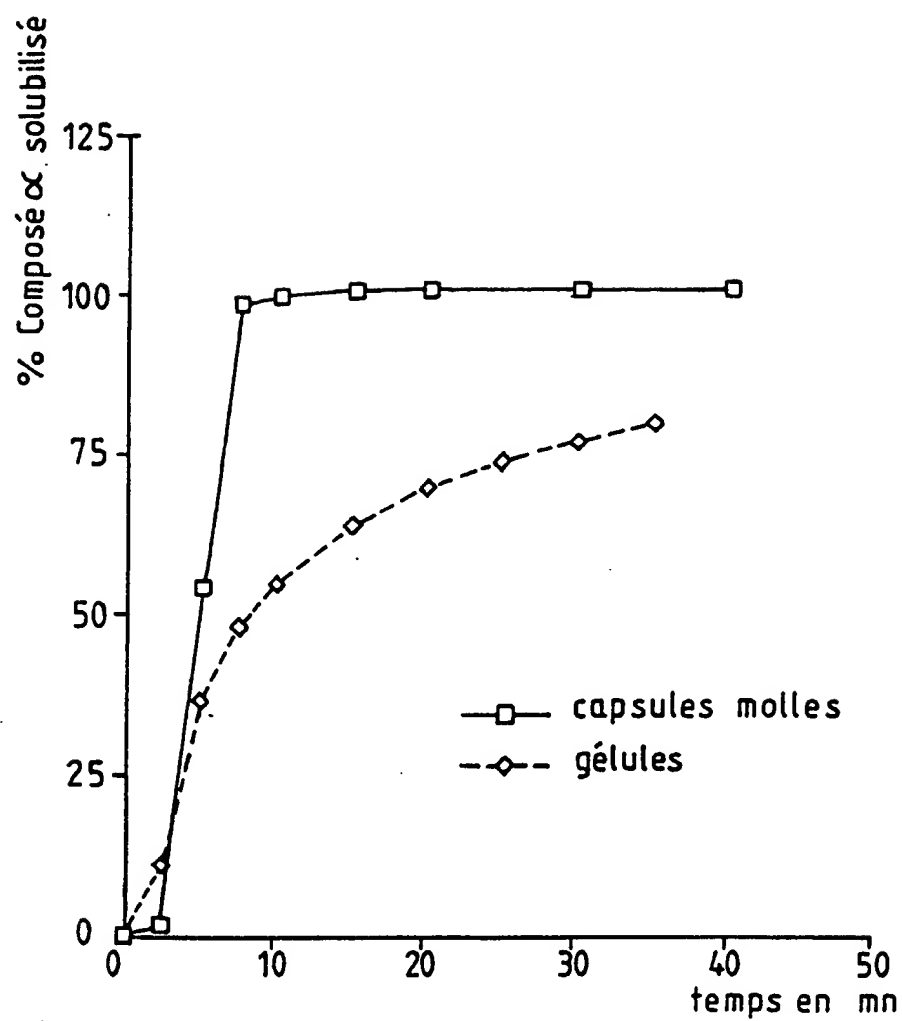
- 30
- un dérivé hydrophobe de N-sulfonyl indoline selon la Revendication 1
  - un système solubilisant / stabilisant tel que défini à la Revendication 4 et comprenant éventuellement les caractéristiques additionnelles des revendications 9, 11, 12 ou 13.
  - un véhicule pharmaceutique approprié.

17. Composition pharmaceutique selon la Revendication 16, caractérisée en ce que le véhicule pharmaceutique est l'eau et/ou une polyvinylpyrrolidone.
18. Composition pharmaceutique selon la Revendication 16 ou 17, caractérisée en ce que le dérivé hydrophobe de N-sulfonyl indoline n'excède pas 1% en poids de la composition.
19. Composition pharmaceutique selon la Revendication 15 sous forme liquide et pour administration orale, caractérisée en ce qu'elle comprend :
- un dérivé hydrophobe de N-sulfonyl indoline selon la Revendication 1
  - un système solubilisant / stabilisant tel que défini à la Revendication 5
- comprenant éventuellement les caractéristiques additionnelles des revendications 9, 11 ou 13.
20. Composition pharmaceutique selon la Revendication 15 sous forme semi-solide et pour administration orale, caractérisée en ce qu'elle comprend :
- un dérivé hydrophobe de N-sulfonyl indoline selon la Revendication 1
  - un système solubilisant / stabilisant tel que défini à l'une des Revendications 6, 7 ou 8 et comprenant éventuellement les caractéristiques additionnelles des revendications 10, 11 ou 14.
21. Composition pharmaceutique selon la Revendication 19 ou 20, caractérisée en ce que le dérivé hydrophobe de N-sulfonyl indoline n'excède pas 15% en poids de la composition.
22. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 16 à 18 caractérisée en ce que, dans le système solubilisant / stabilisant, l'éther de diéthylèneglycol n'excède pas 50% en poids de la composition.
23. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 16 à 18, caractérisée en ce que le système solubilisant / stabilisant contient un agent tensioactif hydrophile non ionique à une concentration n'excédant pas 4% en poids de la composition.
24. Composition pharmaceutique selon la revendication 15 sous forme solide et pour administration orale, caractérisée en ce qu'elle comprend :
- un dérivé hydrophobe de N-sulfonyl indoline selon la revendication 1
  - un système solubilisant/stabilisant selon une des revendications 7 ou 8 et comprenant éventuellement les caractéristiques additionnelles des revendications 11 ou 14
  - un excipient ou véhicule pharmaceutique approprié.

25. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 19 à 24, caractérisée en ce que le système solubilisant / stabilisant contient un agent tensioactif hydrophile non ionique à une concentration n'excédant pas 12% en poids de la composition.
- 5 26. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 15 à 25, caractérisée en ce que le dérivé hydrophobe de N-sulfonyl indoline est le (2S)-1-[(2R,3S)(5-chloro-3-(2-chlorophenyl)-1-(3,4-diméthoxyphénylsulfonyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-indole-2-carbonyl]-pyrrolidine-2-carboxamide.
- 10 27. Capsule molle pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient une composition pharmaceutique sous forme liquide pour administration orale selon une des Revendications 19, 21, 25 ou 26.
28. Gélule pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient une composition pharmaceutique sous forme semi-solide pour administration orale selon une des Revendications 20, 21, 25 ou 26.
- 15 29. Composition pharmaceutique selon une des revendications 24 à 26, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une poudre, d'un granulé ou d'un comprimé.



2/2

FIG. 3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/02210

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/40 A61K9/107 A61K9/48 A61K47/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 526 348 A (ELF SANOFI) 3 February 1993 cited in the application see claims see page 14, line 31 - page 15, line 15 ----	1-26
A	EP 0 107 085 A (WARNER-LAMBERT) 2 May 1984 cited in the application see the whole document -----	1-26



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 March 1998

Date of mailing of the international search report

06/04/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/02210

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 526348 A	03-02-93	FR 2679903 A	05-02-93
		AT 163289 T	15-03-98
		AU 1154195 A	04-05-95
		AU 658664 B	27-04-95
		AU 2475892 A	02-03-93
		BR 9205336 A	16-11-93
		CA 2093221 A	03-02-93
		CA 2206776 A	03-02-93
		CZ 9300682 A	19-01-94
		DE 69224450 D	26-03-98
		WO 9303013 A	18-02-93
		HU 68927 A	28-08-95
		HU 9500474 A	30-10-95
		IL 102703 A	18-03-97
		JP 2633085 B	23-07-97
		JP 6501960 T	03-03-94
		LT 114 A,B	15-06-94
		LV 10091 A,B	10-05-94
		MX 9204487 A	01-02-93
		NO 180047 B	28-10-96
		NZ 243795 A	27-04-95
		SK 42693 A	06-10-93
		US 5397801 A	14-03-95
		US 5481005 A	02-01-96
		US 5578633 A	26-11-96
		US 5338755 A	16-08-94
		ZA 9205781 A	02-03-93
EP 107085 A	02-05-84	DE 3237814 A	12-04-84
		AU 1992883 A	19-04-84
		BR 8305615 A	15-05-84
		CA 1213830 A	11-11-86
		JP 59089618 A	23-05-84
		US 4695450 A	22-09-87

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der Je Internationale No

PCT/FR 97/02210

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 6 A61K31/40 A61K9/107 A61K9/48 A61K47/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 526 348 A (ELF SANOFI) 3 février 1993 cité dans la demande voir revendications voir page 14, ligne 31 - page 15, ligne 15 ---	1-26
A	EP 0 107 085 A (WARNER-LAMBERT) 2 mai 1984 cité dans la demande voir le document en entier -----	1-26

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 mars 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/04/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3018

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der. Je Internationale No

PCT/FR 97/02210

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 526348 A	03-02-93	FR 2679903 A	05-02-93
		AT 163289 T	15-03-98
		AU 1154195 A	04-05-95
		AU 658664 B	27-04-95
		AU 2475892 A	02-03-93
		BR 9205336 A	16-11-93
		CA 2093221 A	03-02-93
		CA 2206776 A	03-02-93
		CZ 9300682 A	19-01-94
		DE 69224450 D	26-03-98
		WO 9303013 A	18-02-93
		HU 68927 A	28-08-95
		HU 9500474 A	30-10-95
		IL 102703 A	18-03-97
		JP 2633085 B	23-07-97
		JP 6501960 T	03-03-94
		LT 114 A,B	15-06-94
		LV 10091 A,B	10-05-94
		MX 9204487 A	01-02-93
		NO 180047 B	28-10-96
		NZ 243795 A	27-04-95
		SK 42693 A	06-10-93
		US 5397801 A	14-03-95
		US 5481005 A	02-01-96
		US 5578633 A	26-11-96
		US 5338755 A	16-08-94
		ZA 9205781 A	02-03-93
EP 107085 A	02-05-84	DE 3237814 A	12-04-84
		AU 1992883 A	19-04-84
		BR 8305615 A	15-05-84
		CA 1213830 A	11-11-86
		JP 59089618 A	23-05-84
		US 4695450 A	22-09-87